

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 867 B

(21) A bejelentés száma: 5050/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 09. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
88/20729 1988. 09. 01. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FI 89/00165
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/02724

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 49/217

C 07 C 49/235

A 61 K 31/12

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 01. 28. SZKV 93/01

(72) Feltalálók:

Pohto, Pentti, Helsinki (FI)
Aho, Päivi Annikki, Helsinki (FI)
Bäckström, Reijo Johannes, Helsinki (FI)
Honkanen, Erkki Juhani, Vantaa (FI)
Linden, Inge-Britt Yvonne, Helsinki (FI)
Nissinen, Erkki Aarne Olavi, Espoo (FI)

(73) Szabadalmaz:

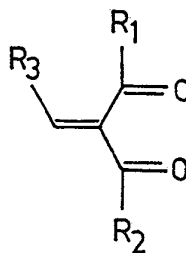
Orion-Yhtymä Oy, Espoo (FI)

**(54) Eljárás új béta-diketonok, gyógyászati szempontból elfogadható sóik
valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (Ib) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására. A képletben R₁ és R₂ jelentése alkilcsoport, R₃ jelentése trifluor-metil-, ciano- vagy karboxilcsoporttal egyszerűen helyettesített fenilcsoport, kivéve a 4-ciano-fenil jelentést. A találmány tárgyát

képezi még a fenti hatóanyagokat tartalmazó, citoprotektív hatású, a gasztrointesztinális traktus fekélyeinek, sérüléseinek és hasonló állapotainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítása is.



(Ib)

A találmány tárgya eljárás új β -diketonok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, valamint az új β -diketonokat tartalmazó citoprotektív hatású, főként fekélyellenes és gyomorvédő hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A 864875 számú finn szabadalmi leírásban olyan vegyületeket ismertetnek, amelyek Parkinson-kór ellen hatásosak, ezek közé tartozik a 3-(3,4-dihidrox-5-trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion β -keton.

A 8730190 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületcsoport magában foglalja a 3-(3,4-dihidrox-5-nitro-benzilidén)-2,4-pentándiont, amely ugyancsak β -diketon, a 88312228.5 számú európai szabadalmi leírásban a β -ketonok köréből a következő vegyületeket írják le: 3-(3-hidrox-4-metox-5-nitro-benzilidén)-2,4-pentándion, 3-(4-hidrox-2-metox-5-nitro-benzilidén)-2,4-pentándion, 3-(3-klór-5-etox-4-hidrox-benzilidén)-2,4-pentándion és 3-(3-klór-4,5-dihidrox-benzilidén)-2,4-pentándion.

Ezek a vegyületek fekélyek, sérülések és a gyomor-bél-rendszer hasonló állapotának kezelésére, illetve megelőzésére alkalmasak. Arra a felismerésre jutottunk, hogy citoprotektív szerekként más β -diketonok is alkalmasak, különösen alkalmasak ezek fekélyek, sérülések és a gyomor-bél-rendszer hasonló állapotainak kezelésére vagy megelőzésére.

A találmány tárgyát képezi az (Ib) általános képletű vegyületek előállítása. A képletben

R_1 és R_2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése trifluor-metil-, ciano- vagy karboxilcsoporttal monoszubsztituált fenilcsoport, kivéve a 4-ciano-fenil jelentést,

valamint ezen vegyületek sói.

Az (Ib) általános képletű vegyületek körén belül előnyösek azok, amelyekben R_1 és R_2 mindegyike 1-4 szénatomos alkilcsoport és R_3 jelentése az előzőekben megadott.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (Ib) általános képletű hatóanyagokat – a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott – és gyógyászati célra alkalmas sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása. A fenti vegyületek előnyös sói a nátriummal, káliummal, ammóniummal, kalciummal, magnéziummal vagy szerves bázisokkal alkotott sók.

Az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 és R_2 jelentése az előzőekben megadott – és egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_3 jelentése az előzőekben megadott, Z jelentése $-\text{CHO}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{Q}$, ahol Q jelentése halogénatom vagy más aktív csoport – reagáltatunk sav vagy bázis katalizátor jelenlétében, majd a Z helyettesítő $-\text{CH}_2-\text{Q}$ jelentése esetén kapott (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott – halogénezéssel (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk – a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előzőekben megadott, X jelentése halogénatom, majd a (IV) általános képletű vegyületből hidrogén-halogenidet vonunk el, így az (Ib) általános képletű vegyületeket nyerjük. A kapott terméket kívánt esetben szerves

bázissal sóvá, előnyösen nátrium-, kálium-, ammónium-, kalcium- vagy magnéziumsóvá vagy szerves sóvá alakítjuk.

Bázikus katalizátorként alkalmazhatunk például szerves bázist vagy egy szerves ament. A savkatalizátor lehet például ásványi sav vagy szulfonsav. Az aktív Q csoport lehet halogénatom vagy alkil- vagy arilszulfonát-csoport.

A halogénezést halogénnel, előnyösen klórral vagy brómmal végezhetjük, de alkalmazhatunk más halogénezőszert, például szulfuril-kloridot is.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények az előzőekben megjelölt hatóanyagokat és/vagy sóikat tartalmazza hatóanyagként, emellett gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy hígítóanyagot tartalmaznak.

A készítmények lehetnek például tabletta, drázsé, kapszula, kúp, emulzió, szuszpenzió vagy oldat formájúak. Tartalmazhatnak gyógyászati szempontból elfogadható adalékanyagot vagy segédanyagot, például oldószert, gél- vagy diszperzió formáló szereket, antioxidánszt vagy színezőanyagot.

A hatásos dózis attól függ, hogy a készítményt megelőzésre vagy kezelésre adagoljuk-e. A napi dózis és a dózisok száma a kezelendő állapot súlyosságától függ. A hatásos dózis általában mintegy 1–1000 mg vegyület/nap, előnyösen 100–600 mg/nap.

A továbbiakban a találmányt példákban mutatjuk be. Az 1–3. referencia példák oltalmi körön kívül ismert vegyületek előállítására vonatkoznak, szerepük az eljárás pontos bemutatása.

1. példa

3-(4-Karboxi-benzilidén)-2,4-pentándion előállítása

3,0 g, 0,02 mól 4-karboxi-benzaldehid és 3,0 g, 0,03 mól 2,4-pentándion 10 ml 2-propanolban készült szuszpenziójához keverés közben, hűtés mellett, az elegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartva fokozatosan hozzáadunk 3,0 g, 0,025 mól tionil-kloridot. Az elegyet éjszakán át 20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyből a terméket kiszűrjük és 2-propanollal mossuk. 1,8 g terméket kapunk, a termék olvadáspontja 195–199 °C.

1. Referencia példa

3-Benzil-2,4-pentándion előállítása

5,5 g kálium-terc-butoxid 50 ml DMSO-ban készült oldatához 6,0 g 2,4-pentándiont, majd 5,0 g benzil-kloridot adunk. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldathoz 200 ml 1 mól/l-es hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd az oldatot diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel háromszor mossuk, majd vákuumban lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot desztilláljuk. Így 2,9 g 150–154 °C/2,00 kPa forráspontú terméket nyerünk.

2. Referencia példa

3-Benzilidén-2,4-pentándion előállítása

6,3 g 3-benzil-2,4-pentándion 50 ml diklór-metánban készült oldatához fokozatosan, hűtés mellett, az elegyet 0–5 °C hőmérsékleten tartva hozzáadjuk 5,3 g

bróm 20 ml diklór-metánban készült oldatát. Az oldatot 10 percig keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot 100 ml piridinben oldjuk, majd visszafolyatós hűtő alatt 30 percig forraljuk. Ezután vákuumban lepároljuk róla a piridint, a visszamaradó anyagot diklór-metánban oldjuk, majd először 6 mól/l-es hidrogén-klorid-oldattal, majd 2,6 mól/l-es nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. Az oldatról az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot vákuumban desztilláljuk. 1,2 g terméket nyerünk, amelynek forráspontja 186–188 °C/2,13 kPa.

2. példa

3-(2-Trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

8,7 g 2-trifluor-metil-benzaldehyd és 5,01 g 2,4-pentándion 10 ml trifluor-ecetsavban készült oldatához 4 ml tionil-kloridot és katalitikus mennyiségű (0,05 ml) vizet adunk szobahőmérsékleten. Az oldatot éjszakán át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot vákuumban desztilláljuk. A termék forráspontja 110 °C/150 Pa. 41%-os hozammal 5,3 g terméket nyerünk.

3. példa

3-(4-Trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

8,7 g 4-trifluor-metil-benzaldehyd 5,01 g 2,4-pentándionnal kondenzálunk az előbbieken leírt módon. A kapott nyersteget dietil-éter és petroléter 1:1 arányú elegyből kristályosítjuk. Így 30%-os hozammal 3,8 g terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 46–48 °C.

4. példa

3-(3-Ciano-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

2,62 g 3-ciano-benzaldehyd 3,0 g 2,4-pentándionnal 10 ml propanolban ammónium-acetát jelenlétében kondenzálunk. 30%-os hozammal 1,27 g terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 63–64 °C.

3. Referencia példa

3-(4-Metoxi-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

4-Metoxi-benzil-kloridot az 1. referencia példában leírt módon kondenzálunk 2,4-pentándionnal. Így 3-(4-metoxi-benzil)-2,4-pentándiont nyerünk sárga olaj formájában. A kapott nyersteget először brómmal, majd piridinnel kezeljük a 2. referencia példában leírt módon. Így a cím szerinti vegyületet nyerjük, amelynek olvadáspontja 71–72 °C.

5. példa

3-(4-Trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

A 3. referencia példában leírtak szerint járunk el, de 4-trifluor-metil-benzil-kloridot alkalmazunk. A kapott termék olvadáspontja 46–47 °C.

6. példa

3-(4-Karboxi-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

A 3. referencia példában leírtak szerint járunk el, de 4-klór-metil-benzoesav-metil-észtert alkalmazunk. Így 3-(4-metoxi-karbonil-benzilidén)-2,4-pentándiont nyerünk sárga olaj formájában. Ezt a nyersteget híg nátrium-hidroxid-oldattal hidrolizáljuk, majd hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet. A termék olvadáspontja 196–199 °C.

7. példa

3-(3-Ciano-benzilidén)-2,4-pentándion előállítás

5 g 3-ciano-benzaldehyd, 4,6 g 2,4-pentándion, 0,8 ml piperidin, 1,1 ml ecetsav, 5 g celite és 200 ml toluol elegyét 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, miközben vizet választunk el. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és szűrjük. A szűrletet 1 mól/l-es hidrogén-kloriddal mossuk, majd az oldószert lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot toluol és heptán elegyből kristályosítjuk. Így 26%-os hozammal 2,1 g terméket nyerünk. A termék olvadáspontja 63–64 °C.

A helyettesített β -diketonok in vivo hatása

A farmakológiai vizsgálatokat az A. Robert és mtsai., Gastroenterology 77, 433–443 (1979) szakirodalmi helyen leírt módon végezzük.

Abszolút etanolnak patkányokba orálisan való beadása súlyos gyomorkárosodást okoz, ami szabad szemmel látható vérzéses és nekrotikus sérülésekből áll. Az olyan vegyületeket, amelyek képesek az etanollal kiváltott sérülések megelőzésére, citoprotektív vagy gasztroprotektív szereknek nevezzük.

Hím Wistar-patkányoknak orálisan 5 ml/kg vizsgálandó vegyületet adagolunk 5%-os gumiarábikumban szuszpendálva. A kontroll állatok kizárólag a hordozóanyagot kapják. 1/2 óra múlva a patkányoknak orálisan 1 ml abszolút etanolt adagolunk. Az állatokat az etanol beadása után 1 órával leöljük, és minden egyes gyomor makroszkópos sérüléseinek mm²-ben megadott teljes felületét kiszámítjuk. A duodénium károsodását a pilorustól cm-ben mérve fejezzük ki.

Eredményeinket az 1. táblázatban összegezzük.

1. táblázat

Egyes helyettesített β -diketonok hatása patkányban etanollal kiváltott gyomorkárosodásra (felületben megadva). A kontrollpatkányokban a sérülések átlagos területe $79,8 \pm 8 \text{ mm}^2$, a duodénium károsodás mértéke $4 \pm 1 \text{ cm}$ ($n=39$)

A példa száma	A vegyület száma ⁽¹⁾	Dózis (mg/kg) p. o.	A sérülés területének %-os csökkenése (gyomor)	A sérülés hosszának %-os csökkenése
A GB 8730190 számú szab. szerinti vegyület	12	3	42	5
		30	67	79
		100	96	70
2.	13.	10	79	7

A példa száma	A vegyület száma ⁽¹⁾	Dózis (mg/kg) p. o.	A sérülés területének %-os csökkenése (gyomor)	A sérülés hosszának %-os csökkenése
3.	14.	3	69	45
		10	79	37
4.	15	3	76	
		10	88	25
		30	100	96

1) A számmal jelölt vegyületek kémiai megnevezése az alábbiakban következik.

12. vegyület: 3-(3,4-dihidroxi-5-nitro-benzilidén)-2,4-pentándion, referencia vegyület

13. vegyület: 3-(2-trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion

14. vegyület: 3-(4-trifluor-metil-benzilidén)-2,4-pentándion

15. vegyület: 3-(3-ciano-benzilidén)-2,4-pentándion

A helyettesített β -diketonok mindegyike jelentősen csökkenti a gyomor nyálkahártyájának etanollal kiváltott károsodását, ez a csökkenés a beadott dózistól függő. Ezen túlmenően csökken, és kevésbé súlyos a duodenum felületének károsodása a találmány szerint előállított vegyületekkel kezelt állatokban a kontroll állatokhoz képest. Ezekből az adatokból látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek mind a gyomorban, mind a duodenumban gasztroprotektív hatásúak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (Ib) általános képletű β -diketonok előállítására – a képletben

R_1 és R_2 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése trifluor-metil-, ciano- vagy karboxilcsoporttal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, kivéve a 4-ciano-fenil jelentést,

valamint ezen vegyületek sói, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 és R_2 jelentése a tárgyi körben megadott – és egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése $-\text{CHO}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{Q}$, ahol Q jelentése halogénatom vagy más

aktív csoport – reagáltatunk sav vagy bázis katalizátor jelenlétében, majd a Z helyettesítő $-\text{CH}_2-\text{Q}$ jelentése esetén kapott (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – halogénezéssel (IV) általános képletű vegyületé alakítjuk – a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom, majd a (IV) általános képletű vegyületből hidrogén-halogenidet vonunk el, és kívánt esetben bármely kapott (Ib) általános képletű vegyületet szervesetlen vagy szerves bázissal sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázikus katalizátorként szervesetlen bázist vagy szerves amint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy sav katalizátorként ásványi savat vagy szulfonsavat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy halogénezőszerként klórt, brómot vagy szulfurilkloridot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek R_1 és R_2 helyettesítője 1–4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-(4-karboxi-benzilidén)-2,4-pentándion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[2-trifluor-metil]-benzilidén-2,4-pentándion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[4-(trifluor-metil)-benzilidén]-2,4-pentándion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-(3-ciano-benzilidén)-2,4-pentándion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (Ib) általános képletű hatóanyagot – a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászati célra alkalmas sóikat gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal elegyítünk.

